

Received: 2015.04.01
Accepted: 2016.11.16
Published: 2017.03.27

Polifenole w zapobieganiu dysfunkcji śródbłonna naczyń krwionośnych

Polyphenols in preventing endothelial dysfunction

Sylwia Biegańska-Hensoldt, Danuta Rosołowska-Huszcz

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, Katedra Dietetyki, Zakład Fizjologii Żywnienia

Streszczenie

Jedną z głównych przyczyn śmiertelności w krajach rozwiniętych są choroby układu krążenia. U podłoża schorzeń sercowo-naczyniowych leży dysfunkcja śródbłonna naczyń krwionośnych. Spożywanie produktów bogatych w bioaktywne składniki pochodzenia roślinnego, do których należą różne grupy polifenoli, znacznie się przyczynia do poprawy funkcjonowania komórek śródbłonna.

Polifenole obecne w żywności charakteryzują się działaniem przeciwutleniającym, przeciwzapalnym, hipotensyjnym, przeciwzakrzepowym oraz antyproliferacyjnym. Katechiny powodują wzrost aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu i zwiększenie wytwarzania NO oraz obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Zmniejszają adhezję płytek krwi, obniżają stężenie białka C-reaktywnego oraz TNF-alfa i IL-6. Resweratrol hamuje ekspresję oksydazy NADPH, zwiększa ekspresję eNOS i wytwarzanie NO oraz obniża ekspresję cytokin prozapalnych, a także obniża stężenie rozpuszczalnych cząsteczek adhezyjnych – sICAM-1 i sVCAM-1 we krwi. Kwercetyna zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji LDL, obniża ciśnienie tętnicze krwi, stężenie białka CRP i F₂-izoprostanów we krwi. Antagonistycznym działaniem do homocysteiny charakteryzuje się kurkumina, która zwiększa ekspresję eNOS i zmniejsza uszkodzenia oksydacyjne DNA w kardiomiocytach szczerów. Podejmuje się liczne próby zwiększenia biodostępności związków polifenolowych celem ich lepszego wykorzystania w organizmie.

Słowa kluczowe:

śródbłonek naczyń krwionośnych • polifenole • stres oksydacyjny

Summary

One of the main causes of mortality in developed countries is atherosclerosis. The pathogenesis of atherosclerosis is associated with endothelial dysfunction. Consumption of food rich in natural antioxidants including polyphenols significantly improves endothelial cells functions.

Polyphenols have a beneficial effect on the human body and play an important part in protecting the cardiovascular system. Polyphenols present in food have antioxidant, anti-inflammatory, antihypertensive, antithrombotic and antiproliferative properties. Catechins cause an increase in the activity of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and increased production of nitric oxide (NO) and decrease in blood pressure. Catechins also reduce platelet adhesion, lower the concentration of C-reactive protein and tumor necrosis factor alpha and interleukin-6. Resveratrol inhibits NADPH oxidase expression, increases the expression of eNOS and NO production as well as decreases the expression of proinflammatory cytokines, and also lowers the concentration of the soluble forms of adhesion molecules – sICAM-1 and sVCAM-1 in blood. Quercetin reduces the blood level of low density lipoprotein cholesterol, lowers blood pressure, reduces the concentration of C-reactive protein and F₂-isoprostan level.

Keywords:	Curcumin has antagonistic activity to homocysteine. Curcumin increases the expression of eNOS and reduces oxidative DNA damage in rat cardiomyocytes. Numerous attempts are taken for improving the bioavailability of polyphenols in order to increase their use in the body. endothelium • polyphenols • oxidative stress
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1234318
DOI:	10.5604/01.3001.0010.3808
Word count:	3776
Tables:	–
Figures:	–
References:	76

Adres autorki: dr inż. Sylwia Biegańska-Hensoldt, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, Katedra Dietetyki, Zakład Fizjologii Żywienia, 02-776 Warszawa, ul. Nowoursynowska 159C; e-mail: sylwia_bieganska_hensoldt@sggw.pl

WPROWADZENIE

Z powodu chorób układu krążenia według WHO w 2012 r. zmarło na świecie 17,5 mln osób, co stanowi 31% liczby zgonów [71]. W Polsce śmiertelność z tego samego powodu w 2011 r. wynosiła ponad 45% [7,27]. Do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych przyczyniają się w znacznej mierze zaburzenia funkcji śródbłonna naczyń krwionośnych. Jedną z podstawowych przyczyn dysfunkcji śródbłonna naczyń krwionośnych jest nadmierne spożycie wysokoenergetycznej diety bogatej w przetworzone produkty, a ubogiej w bioaktywne składniki pochodzenia roślinnego [24].

ŚRÓDBŁONEK NACZYNIOWY – BUDOWA I FUNKCJE

Śródbłonek jest warstwą bardzo wyspecjalizowanych komórek, które pokrywają wewnętrzną powierzchnię naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz zastawki serca. Tworzy anatomiczną barierę odgradzającą elementy morfotyczne krwi od tkanki łącznej i mięśniówki ścian naczyń krwionośnych. Ze względu na masę (1-2 kg) oraz zajmowaną powierzchnię (700-2000 m²) jest uważany za największy aktywny narząd wewnątrzwydzielniczy organizmu człowieka [60]. Uwalnia wiele substancji, często działających antagonistycznie [9,12]. Za ich pośrednictwem śródbłonek odgrywa podstawową rolę w regulacji skurczu i rozkurczu mięśni gładkich ściany naczyniowej, waskulogenezy i angiogenezy, adhezji i agregacji płytek krwi, procesu krzepnięcia i fibrynolizy, biorąc tym samym udział w utrzymaniu homeostazy układu krążenia i organizmu [23,65].

Śródbłonek jest także zaangażowany w procesy immunologiczne i patologiczne wywołujące przewlekłe stany zapalne oraz schorzenia układu sercowo-naczyniowego [9]. Procesy, które inicjują rozwój i wywołują zmiany prowadzące do dysfunkcji śródbłonna, polegają głównie na zaburzeniu równowagi między czynnikami przeciw –

i prokoagulacyjnymi oraz substancjami rozszerzającymi i zwężającymi naczynia krwionośne. Czynnikiem najbardziej rozszerzającym naczynia krwionośne jest tlenek azotu (NO) powstający z L-argininy w reakcji katalizowanej przez endotelialną syntazę tlenku azotu (endothelial nitric oxide synthase – eNOS) [12]. Do innych czynników o działaniu wazodylatacyjnym można zaliczyć m.in.: prostacyklinę, śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący i fosfoproteiny stymulujące wazodylatację. Przeciwnym działaniem charakteryzują się przede wszystkim endotelina-1 (ET-1), angiotensyna II i tromboksan A2 [32,46].

W warunkach dysfunkcji śródbłonna naczyń krwionośnych zmniejsza się wydzielanie NO i tkankowego aktywatora plazminogenu (tissue plasminogen activator – tPA), zwiększa ekspresja cząsteczek adhezyjnych i czynnika von Willebranda (von Willebrand factor – vWf), a także wzrasta stężenie ET-1 [12,23]. Zmiany powodują nasilone utlenianie lipoprotein o małej gęstości (low-density lipoprotein – LDL), aktywację płytek krwi i leukocytów, wzrost wydzielania cytokin prozapalnych, proliferację oraz migrację miocytów do warstwy podśródbłonkowej, a także zwiększenie wytwarzania reaktywnych form tlenu (RFT) [66].

WŁAŚCIWOŚCI OCHRONNE WYBRANYCH POLIFENOLI

Polifenole obecne w żywności różnią się między sobą właściwościami fizyko-chemicznymi, biodostępnością i bioaktywnością oraz swoistym oddziaływaniem na poszczególne tkanki i komórki [54].

KATECHINY

Katechiny i epikatechiny należą do grupy flawanoli, występują w postaci monomerów, oligomerów i polimerów. Ich formy polimeryczne noszą nazwę proantocyjanidyn albo procyanidyn. Najwięcej katechin występuje

w czekoladzie (23-30 mg w 50 g), fasoli (70-110 mg w 200 g), czarnej i zielonej herbacie (12-160 mg w 200 ml) [43]. Oligomery procyanidyn tworzą 12-48% suchej masy ziarna kakao, podobny do ziarna kakao profil procyanidyn charakteryzuje jabłka. Wprawdzie kakao jest najbogatszym źródłem procyanidyn w przeliczeniu na jednostkę masy, jednak jabłka zawierają największą ich ilość w stosunku do wartości energetycznej [61].

W badaniach *in vitro* katechiny wykazują bezpośrednie właściwości antyoksydacyjne wynikające z unieczynienia wolnych rodników oraz chelatacji, czyli sekwestracji aktywnych oksydoredukcyjnie metali. Stężenia potrzebne do takich reakcji występują jednak w warunkach *in vivo* tylko w narządach wystawionych na duże stężenia polifenoli, takich jak przewód pokarmowy. Absorpcja względna monomerów flawanoli wynosi tylko 10-20%. We krwi są obecne jako glukuroniany i sulfoniacy. Monomeryczne formy wolne oraz oligomeryczne są we krwi prawie niewykrywalne [4]. Obserwowane w badaniach *in vivo* antyoksydacyjne działanie powinno więc wynikać z działania pośredniego. Przykładem takiego działania może być hamujący wpływ na aktywność oksydazy NADPH w ludzkich komórkach śródbłonka żyły pępowinowej [1]. Katechiny przyczyniają się także do wzrostu aktywności enzymów antyoksydacyjnych, m.in.: peroksydazy glutationowej, reduktazy glutationowej i katalazy [56].

Uzyskano już wiele dowodów na korzystny dla zdrowia wpływ katechin na funkcjonowanie śródbłonka naczyń krwionośnych. Skutki wywierane przez te związki obserwowane są już niedługo po ich konsumpcji. Po spożyciu ciemnej czekolady lub napojów z dodatkiem kakao dostarczających 10,4-48 mg katechin obserwowano u pacjentów wzrost aktywności eNOS i zwiększenie wytwarzania NO, a tym samym rozszerzenie tętnic proporcjonalne do ilości spożywanego kakao i zmniejszenie adhezji płytek krwi w porównaniu do osób nieotrzymujących katechin [16,17,45]. Metaanaliza 15 badań z udziałem ludzi spożywających średnio 2-3 szklanki (500 ml) herbaty (zielonej lub czarnej) dziennie wykazała istotny wzrost stopnia rozszerzenia tętnicy ramiennej po uprzedniej okluzji tętnic przedramienia (flow-mediated dilatation – FMD). Działanie wazodylatacyjne było widoczne zarówno w 30-120 min po wypiciu 500 ml herbaty, jak i po 4 tygodniach jej codziennej konsumpcji w takiej ilości [52].

W doświadczeniach *in vitro* i *in vivo* wykazano hamujący wpływ gallusanu epigallokatechiny (epigallocatechin gallate – EGCG) na aktywację jądrowego czynnika κ B (NF- κ B) oraz ekspresję oksydazy NADPH [37]. W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono, że obecność EGCG w diecie szczurów stymuluje fosforylację eNOS przez kinazę Akt w miejscu Ser1177 [33]. Szybką aktywację eNOS przez EGCG za pośrednictwem ścieżki PI_3K/Akt stwierdzono także w komórkach śródbłonka bydłowej aorty (bovine aortic endothelial cells – BEAC) [41]. Późniejszy skutek wzrostu wydzielania NO, obserwowany po 24 godz. od czasu podania, nastąpił po

zastosowaniu ekstraktów czarnej i zielonej herbaty oraz czystej (-) epikatechiny i EGCG w komórkach ludzkiej żyły pępowinowej [53].

W badaniach przeprowadzonych na szczurach z wyizolowanym mięśniem dźwigaczem jądra (*musculus cremaster*) stwierdzono, że pojedyncza podana doustnie dawka flawanoli (10 mg/kg m.c.) wpływa na krążenie systemowe oraz na mikrokrążenie. Już 5 min po podaniu preparatu stwierdzono zwiększenie szybkości przepływu krwi w tętnicy mięśnia i erytrocytów w naczyniach włosowatych. Jednocześnie jednak obserwowano wzrost ciśnienia tętniczego krwi i szybkości uderzeń serca. Po godzinie obserwowano wzrost stężenia aktywnej, ufosforylowanej postaci eNOS w ścianie aorty oraz stosunku stężenia azotanów do azotynów we krwi [28].

W ostatnich latach przeprowadzono kilka metaanaliz randomizowanych badań dotyczących wpływu spożycia czekolady, kakao lub zawartych w nim flawan-3-oli na czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, m.in. wskaźniki funkcjonowania śródbłonka naczyń krwionośnych. Analiza przeprowadzona przez Shrima i wsp. [58] objęła 24 badania trwające 14-126 dni, w których wzięło udział 1106 osób. Wyniki dotyczące parametrów krążenia były zróżnicowane [58]. Spożywanie kakao przez co najmniej 2 tygodnie obniżało skurczowe ciśnienie krwi, powodowało istotny wzrost FMD, nie wpływając istotnie na ciśnienie rozkurczowe i częstość tętna. Obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz wzrost FMD pod wpływem spożycia kakao/czekolady lub preparatu flawan-3-oli wykazali w metaanalizie Hooper i wsp. [25]. Do metaanalizy zakwalifikowano 42 badania, zarówno krótkoterminowe, badające działanie krótko po spożyciu flawan-3-oli jak i długoterminowe, o czasie trwania 2-18 tygodni; wzięło w nich udział 1297 osób. Wzrost FMD obserwowano w 11 badaniach (382 osoby) i były to zarówno skutki szybkie, bezpośrednio po spożyciu flawan-3-oli, jak i występujące po spożywaniu flawan-3-oli w ciągu kilku tygodni. Wpływu na ciśnienie krwi nie obserwowano przy dawkach epikatechin poniżej 50 mg dziennie, natomiast ostry i chroniczny wpływ na FMD nie zależał od dawki w zakresie 50-100 mg [25].

W metaanalizie obejmującej 20 badań przeprowadzonych z udziałem 856 osób zdrowych lub z nadciśnieniem Ried i wsp. [53] badali wpływ spożycia bogatych w flawanole produktów z czekolady i kakao na ciśnienie krwi. Ochotnicy spożywali 30-1080 mg flawanoli w produktach z kakao pobieranych w ilości 3,6-105 g. Obniżenie ciśnienia stwierdzono porównując wyniki tych osób, do wyników osób spożywających kakao pozbawione flawanoli, ale nie do tych, które otrzymywały kakao o małej zawartości flawanoli. Obserwowano także wpływ czasu interwencji żywieniowej – obniżenie ciśnienia występowało po 2 tygodniach spożycia flawanoli, ale nie po dłuższym czasie. Jednak w 7 na 9 badań o tym czasie trwania grupy kontrolne otrzymywały kakao pozbawione flawanoli, nie można więc ocenić, czy tylko czas trwania wpływał [53].

Katechiny oddziałują także na śródbłonek antyoksydacyjnie i przeciwzapalnie. Wykazano obniżenie stężenia białka C-reaktywnego (c-reactive protein – CRP) i białka chemotaktycznego dla monocytów (monocyte chemotactic protein 1 – MCP-1) u osób spożywających 5-6 filiżanek zielonej herbaty dziennie przez 14 dni [47]. Przyjmowanie 580 mg katechin zielonej herbaty dziennie przyczyniło się do obniżenia we krwi stężenia cytokin prozapalnych – czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor α – TNF- α) i IL-6, a także stężenia 8-hydroksy-2-deoksyguanozyny, jednego z markerów uszkodzenia struktury DNA przez reaktywne formy tlenu wytwarzane w reakcji zapalnej [48].

Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wykazano także oprócz obniżenia stężenia glukozy u szczurów z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą otrzymujących katechiny (30 mg/kg/dzień) przez 25 tygodni. Badania *ex vivo* wykazały znaczący wzrost relaksacji naczyń krwionośnych zwierząt otrzymujących katechiny w porównaniu do szczurów, którym podawano placebo. Spożycie katechin przyczyniło się również do znacznego zmniejszenia aktywności oksydazy NADPH [26]. Antyoksydacyjne i przeciwzapalne działanie (-)epikatechiny, oprócz wzrostu fosforylacji eNOS i Akt, wykazano także u szczurów z zahamowanym wytwarzaniem NO przez podawanie estru metylowego NG-nitro-L-argininy [19].

Wyniki badań wskazują także na antyoksydacyjne właściwości kwasu galusowego, katechiny występującej w liściach herbaty oraz w niektórych roślinach wykorzystywanych w chińskiej medycynie ludowej. Przykładem może być cedreła chińska (*Toona sinensis*). Działanie wodnego ekstraktu z liści tej rośliny na komórki śródbłonka ludzkiej żyły pępowinowej (human umbilical vein endothelial cells – HUVEC), które potraktowano dichlorowodorkiem 2,2'-diazobis-2-amidinopropanu generującym rodniki peroksyłowe, spowodowało znaczne obniżenie wytwarzania RFT oraz stężenia malonyldialdehydu, wskaźnika peroksydacji lipidów błon komórkowych. Jednocześnie stwierdzono wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych – dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy. Ponadto wykazano obniżenie ekspresji cząsteczki adhezji międzykomórkowej (soluble intercellular adhesion molecule 1 – sICAM-1) i cząsteczki adhezji komórkowej naczyń (soluble vascular cell adhesion molecule 1 – sVCAM-1) oraz E-selektyny, a także zmiany w wydzielaniu czynników determinujących aktywność fibrynolityczną komórek śródbłonka naczyń krwionośnych – wzrost wydzielania tPA i hamowanie wydzielania inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 (plasminogen activator inhibitor-1 – PAI-1) [74]. Antytrombotyczne działanie EGCG może się także wiązać z hamowaniem mobilizacji wapnia w retikulum endoplazmatycznym płytek krwi w następstwie hamowania fosforylacji podjednostki gamma-2 fosfolipazy C i stymulacji aktywności wapniowej ATP-azy [75].

REZWERATROL

Rezweratrol – 3,5,4'trihydroksy-stilben – występuje w dwóch izoformach – *trans* i *cis*. Forma *trans* jest podstawową w roślinach i ma większą aktywność biologiczną. Poświęcono jej wiele badań. Rezweratrol występuje w winogronach, śliwkach, morwie, orzeszkach ziemnych oraz w winie czerwonym. Należy do fitoaleksyn, związków o charakterze obronnym, powstających w roślinach pod wpływem czynników zagrażających funkcjonowaniu organizmu [67]. Sprawia to, że jego zawartość jest bardzo zróżnicowana i zmienna, zależy od warunków towarzyszących wzrostowi roślin. Na podstawie analizy 400 win ustalono, że zawartość rezweratrolu w czerwonym winie waha się od niewykrywalnej ilości do 14 mg/L, przy wartości średniej $1,9 \pm 1,7$ mg/L. Te wartości trzeba jednak traktować z ostrożnością, ponieważ liczba gatunków wina czerwonego na świecie liczy dziesiątki tysięcy. Ze względu na zależność zawartości rezweratrolu od czynników środowiskowych i wynikającej z tego zmienności uważa się, że znaczenie rezweratrolu w tzw. „francuskim paradoksie” może być przeszacowane [63]. Opracowano metodę stymulacji biosyntezy rezweratrolu w winogronach pod wpływem działania promieniowania UVC [8].

Wyniki badań *in vitro* na różnych liniach komórkowych oraz badań *in vivo*, w których podawano rezweratrol ludziom i zwierzętom wskazują, że charakteryzuje się działaniem antyoksydacyjnym, hipotensyjnym, kardioprotekcyjnym i antykancerogennym. Jego właściwości ochronne w odniesieniu do śródbłonka naczyń krwionośnych wykazano zarówno u ludzi [67,68], jak i u zwierząt [3,59]. Ze względu na właściwości antyoksydacyjne, takie jak hamowanie peroksydacji lipidów, ochronę cholesterolu frakcji LDL przed utlenianiem, a także zwiększenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości (high-density lipoprotein – HDL) we krwi, rezweratrol zmniejsza ryzyko miażdżycy naczyń krwionośnych [20]. U zdrowych osób dorosłych umiarkowane spożycie wina (300 ml/dzień przez dwa tygodnie) spowodowało wzrost stężenia metabolitów tlenu azotu we krwi [21]. Zaobserwowano obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi oraz poprawę wskaźników metabolizmu lipidowego i stężenia glikowanej hemoglobiny u osób z cukrzycą typu 2 po trzech miesiącach codziennego podawania 250 mg rezweratrolu [6]. Spożywanie przez 28 dni czerwonego wina w ilości odpowiadającej 30 g etanolu znacząco obniżyło stężenie rozpuszczalnych cząsteczek adhezyjnych sICAM-1 i sVCAM-1 we krwi czterdziestu zdrowych ochotników, czego nie zaobserwowano po spożyciu ginu [14].

Uzyskano wiele dowodów na dobroczynny wpływ rezweratrolu na ciśnienie tętnicze. Poprawę parametrów funkcji śródbłonka naczyń krwionośnych, przejawiającą się w zahamowaniu ekspresji oksydazy NADPH, zwiększeniu ekspresji eNOS i wytwarzaniu NO wykazano u genetycznie hipertensyjnych samic szczurów, którym do standardowej diety dodawano sproszkowane polifenole czerwonego wina przez 5 tygodni w ilości 40 mg/kg masy ciała [42]. W innych badaniach stwierdzono, że regularne, rozpoczęte od młodego wieku (16 tygodni), spożywanie polifenoli wina czerwonego w postaci

sproszkowanego dodatku do wody w ilości 25 lub 75 mg/kg m.c./dzień przez zdrowe szczury zapobiega powstawaniu dysfunkcji śródbłonka wywołanej starzeniem się organizmu, głównie dzięki zmniejszeniu stresu oksydacyjnego powstającego w ścianach naczyń krwionośnych [10,59].

U szczurów po nefrektomii podawanie rezweratrolu w ilości 50 mg/kg przez 4 tygodnie spowodowało obniżenie ciśnienia skurczowego, stężenia ET-1 i angiotensyny 2 w surowicy oraz ciężaru serca, a także wzrost stężenia NO w surowicy [38]. Traktowanie rezweratrolem zapobiegło również zmianom w morfologii mięśnia sercowego oraz obniżeniu ekspresji eNOS i indukowanej syntazy NO (inducible nitric oxide synthase – iNOS) u szczurów, którym zwężono aortę przez nałożenie na nią opaski [11].

Na hipotensyjne i antyoksydacyjne działanie rezweratrolu wskazują także wyniki badań *in vitro*. Wykazano, że inkubacja płytek krwi z rezweratrolem zwiększa w nich fosforylację białkowej kinazy B, aktywatora syntazy tlenu azotu oraz hamuje aktywność oksydazy NADPH [20]. W komórkach śródbłonka ludzkiej żyły pępowinowej wzrosła pod wpływem rezweratrolu ekspresja eNOS, a obniżyło się uwalnianie ET-1 [36].

Pod wpływem podawanego przez 12 miesięcy wyciągu z winogron zawierającego 8 mg rezweratrolu osobom z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym stwierdzono także obniżenie ekspresji cytokin prozapalnych w leukocytach wielojądrowych. Nie stwierdzono jednak w tych warunkach zmian w ciśnieniu krwi, stężeniu glikowanej hemoglobiny i wskaźników lipidowych [62]. Traktując w ten sam sposób osoby z wysokim ryzykiem choroby wieńcowej uzyskano obniżenie stężenia białka C-reaktywnego, TNF- α , PAI-1, co wskazuje na poprawę stanu przeciwzapalnego i fibrynolitycznego [64]. Stosując rezweratrol w dawkach 30, 90 i 270 mg u osób z nadwagą/otyłością wykazano, że jego działanie wazodylatacyjne zależy od dawki i jest dodatnio skorelowane ze stężeniem we krwi [73].

Skutki rezweratrolu występują mimo małej biodostępności po podaniu *per os*. Maksymalne stężenie rezweratrolu w osoczu po podaniu szczurom 2 mg na kg masy ciała stwierdzono już po 10 min i wynosiło 550 ng/ml. Wykazano, że rezweratrol jest wchłaniany biernie, w większym stopniu w jelicie cienkim krętym, niż czczym. W enterocytach ulega częściowo glukuronowaniu i sulfonowaniu. Do małej biodostępności rezweratrolu przyczynia się jego transport zwrotny z enterocytów do światła jelita przez swoiste transportery [31].

Mała biodostępność rezweratrolu wynika także z jego bardzo małej rozpuszczalności w wodzie, która wynosi 3 mg/100 ml, w etanolu sięga 16 mg/100 ml. Podjęto badania nad wykorzystaniem nanocząsteczek w celu zwiększenia możliwości jego wykorzystania w organizmie. Zwiększenie rozpuszczalności rezweratrolu ponad 100

razy, jego trwałości w przewodzie pokarmowym oraz dystrybucji w tkankach osiągnięto przez wbudowanie go do frakcji lipidowych stałych nanocząsteczek lipidowych (solid lipid nanoparticles – SLN) lub nanostrukturalnych nośników lipidowych (nanostructured lipid carriers – NLC) [69].

Longevinex jest preparatem rezweratrolu wbudowanego w mikrokapsułki ze skrobi i dekstryn, co zapobiega przekształcaniu rezweratrolu *trans* w *cis* i zwiększa jego okres półtrwania w osoczu. Preparat zawiera także witaminę D, kwercetynę i fityniany z otrąb ryżowych. Trzymiesięczna suplementacja Longevinexem (1 kapsułka zawiera 100 mg rezweratrolu) u osób z zespołem metabolicznym otrzymującym standardowe leki na nadciśnienie, cukrzycę i dyslipidemię, spowodowała zwiększenie FMD, ale nie wpłynęła na ciśnienie tętnicze krwi, wskaźniki metabolizmu lipidów i zapalenia oraz wskaźnik insulinooporności. Wyniki wskazują, że Longevinex może poprawiać wyniki standardowej terapii zespołu metabolicznego [18].

Nie udało się jeszcze ustalić ani swoistych mechanizmów związanych z działaniem rezweratrolu, ani dawek właściwych do osiągnięcia największych korzyści i zminimalizowania ryzyka jego stosowania. Potrzebne są dalsze, dobrze kontrolowane badania z udziałem różnych grup osób [63].

KWERCETYNA

Kwercetyna występuje w wielu warzywach i owocach. Uważa się, że spośród wszystkich polifenoli występuje najobficiej w diecie człowieka [43]. Kwercetyna jest szybko metabolizowana przez enzymy w wątrobie i w innych tkankach organizmu człowieka. Wykazano, że w moczu człowieka po spożyciu glikozydów kwercetyny z cebuli znajduje się co najmniej 20 metabolitów kwercetyny. Wolna kwercetyna występuje we krwi w niewielkim stężeniu, natomiast w wyższych stężeniach występują jej pochodne, m.in. glukuronowane, sulfonowane i O-metylowane. Słaba biodostępność kwercetyny wynika z jej małej rozpuszczalności w wodzie, która wynosi 2,1 mg/L w 25 °C, podczas gdy w etanolu aż 2 g/L. Przeprowadzono wiele badań nad zwiększeniem biodostępności i stabilności kwercetyny przez wiązanie jej z nanocząsteczkami (nanoliposomy, nanomicelle), czy stałymi nośnikami lipidowymi [69].

Wykazano przeciwzapalne, antymiażdżycowe i hipotensyjne działanie kwercetyny w wielu badaniach *in vitro* i *in vivo* z udziałem ludzi i zwierząt. Dowiedzono, że dwutygodniowe podawanie 0,1% dihydratu kwercetyny samcom transgenicznych myszy wytwarzających ludzkie CRP istotnie obniża stężenie tego białka w surowicy krwi zwierząt. Spożywanie kwercetyny przez 15 tygodni średnio 115 mg/kg m.c. przez samice myszy pozbawione genu apolipoproteiny E (ApoE^{-/-}), spontanicznie rozwijające miażdżycę, spowodowało 40% zmniejszenie zmian aterosclerotycznych na podstawie oceny morfologii bla-

szek miażdżycowych, w porównaniu do zwierząt nieotrzymujących kwercetynę [34]. Inne badania wykazały, że podawanie 64 mg/kg m.c. kwercetyny przez 26 tygodni myszom ApoE⁻ spowodowała zmniejszenie w ścianie aorty miażdżycowych lezji, stężenia anionu ponadtlenkowego i wskaźników zmian oksydacyjnych – F₂ – izoprostanów, a także obniżenie wytwarzania leukotrienu B(4) przez komórki śródbłonka naczyń krwionośnych oraz stężenia selektyny P w osoczu. Pod wpływem kwercetyny wzrosła natomiast aktywność eNOS i wydalanie azotynów [40]. Podobne skutki wywarła kwercetyna u myszy szczepu dzikiego dodawana w ilości 0,05% do diety wysokotłuszczowej przez 14 tygodni. Odnotowano zmniejszenie stężenia markerów zmian oksydacyjnych F₂ – izoprostanów w osoczu, zwiększenie wydalania azotynów i wzrost aktywności eNOS [57].

W hodowli ludzkich komórek śródbłonka kwercetyna obniżała ekspresję cząsteczek sVCAM-1 oraz E-selektyny [34]. W komórkach HUVEC pod wpływem kwercetyny wzrosła aktywność eNOS w następstwie wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia Ca⁺² [43]. Istnieją jednak wyniki badań *in vitro* wykazujące hamujące działanie kwercetyny na ekspresję eNOS i wytwarzanie NO. W hodowli bydłowych komórek aorty poddanych działaniu kwercetyny w stężeniu do 100 µmol/L wykazano szybkie hamowanie aktywności podstawowej i fosforylacji eNOS, jednak te procesy zanikły po 24 godz. obecności kwercetyny. Pozostało natomiast zahamowanie podziałów komórkowych związane z zahamowaniem mitotycznej polimeryzacji mikrotubuli. W przeprowadzonych jednocześnie badaniach *in vivo* na myszach Balb/C z nowotworem sutka wykazano supresję angiogenezy. Szybkie zahamowanie aktywności eNOS i hamowanie podziałów komórek śródbłonka przy długotrwałym działaniu kwercetyny mogą tłumaczyć jej działanie hamujące tworzenie naczyń krwionośnych i antykancerogenne [30].

Suplementacja kwercetyną 150 mg dziennie przez 6 tygodni spowodowała znaczne obniżenie skurczowego ciśnienia krwi oraz redukcję stężenia utlenionych LDL we krwi u osób dorosłych z grupy wysokiego ryzyka chorób układu krążenia [13]. Interesujące wyniki uzyskano u dorosłych palaczy, którzy suplementowali 100 mg kwercetyny dziennie przez 10 tygodni. U tych osób kwercetyna istotnie poprawiła profil lipidowy osocza obniżając stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz wzrost stężenia frakcji HDL we krwi. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi i obniżenie stężenia glukozy, co dowodzi, iż kwercetyna wpływa korzystnie na układ krążenia i zmniejsza ryzyko powikłań sercowych [35]. U zdrowych mężczyzn jednorazowe podanie 200 mg kwercetyny spowodowało obniżenie stężenia ET-1 w osoczu i w moczu oraz wzrost stężeń azotynów w osoczu i azotanów w moczu [39].

Pewnym zagrożeniem dla zdrowia przy nadmiernym stosowaniu kwercetyny może być jej powinowactwo do O-metylotransferazy, enzymu katabolizującego aminy

katecholowe i estrogeny. Współzawodnictwo o aktywność tego enzymu między kwercetyną, aminami katecholowymi i estrogenami może wywołać nadmierne działanie neuroprzekazników, takich jak adrenalina, noradrenalina i dopamina oraz estrogenów wynikające ze zmniejszenia ich katabolizmu, co może doprowadzić do chorób neurodegeneracyjnych i nowotworów uwarunkowanych hormonalnie [76].

KURKUMINA

Kurkumina jest związkiem polifenolowym, występującym w kłączu ostryżu długiego (*Curcuma longa*). Jest substancją nierozpuszczalną w wodzie [44] i słabo wchłanianą w przewodzie pokarmowym, 60-70% kurkuminy podanej doustnie jest wydalane w kale. Po wchłonięciu do krwi kurkumina ulega szybkiemu metabolizmowi w wątrobie [2]. U szczurów po podaniu 2 g kurkuminy na kg masy ciała jej maksymalne stężenie we krwi obserwowane po 1 godz. wyniosło 1 µg/ml [5]. Podobnie jak w opisanych wcześniej polifenolach, także w przypadku kurkuminy prowadzono badania nad zwiększeniem jej biodostępności przez zastosowanie nanocząsteczek [70].

Wprawdzie kurkumina jest słabo wchłaniana z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, wykazuje cenne, wielokierunkowe działanie biologiczne [72], z czego działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, antyangiogenne i hipotensyjne może być ważne dla funkcjonowania śródbłonka naczyń krwionośnych [22].

Uzyskano wyniki wskazujące na możliwość wykorzystania kurkuminy w celu ograniczenia sercowo-naczyniowych powikłań cukrzycy. U szczurów z wywołaną cukrzycą typu 1 codzienne dootrzewnowe podawanie 150 mg/kg m.c. kurkuminy przez 4 tygodnie przyczyniło się do zwiększenia ekspresji eNOS oraz do zmniejszenia uszkodzeń oksydacyjnych DNA w kardiomiocytach [15]. Także w innych badaniach u szczurów z cukrzycą podawanie kurkuminy przez 6 tygodni w dawce 30 lub 300 mg/kg m.c. spowodowało znaczący wzrost rozszerzenia tętniczek w odpowiedzi na acetylocholinę w sposób niezależny od wielkości dawki [55]. Antymiażdżycowe działanie kurkuminy może wynikać także z przeciwdziałania skutkom wywieranym przez homocysteinę. W badaniach na fragmentach aorty świńskiej kurkumina znosiła spowodowane przez homocysteinę zmniejszenie relaksacji zależnej od śródbłonka, obniżenie aktywności eNOS i wzrost wytwarzania anionu ponadtlenkowego [50].

Stwierdzono także działanie kurkuminy sugerujące ostrożność w jej stosowaniu. W ludzkich komórkach śródbłonka mikronaczyń (human mammary epithelial cells – HMEC) inkubowanych przez 24 godziny z kurkumina w stężeniu 100 µM, zaobserwowano wzrost ekspresji ET-1, wywierającej wpływ przeciwny niż NO na kurczliwość naczyń krwionośnych [70]. Antyproliferacyjne działanie kurkuminy (stężenie 10 µM) uznane za cytotoksyczne wykazano w komórkach śródbłonka aorty bydłowej. Kurkumina w stężeniu odpowiadającym

występującemu w surowicy po spożyciu z dietą 4-12 g hamowała syntezę DNA i cykl komórkowy. Przy stężeniu 0,1 μM kurkumina powodowała fragmentację jąder i powstanie mikrojąder. Autorzy nazwali stwierdzone efekty „katastrofą mitotyczną” i wysunęli przypuszczenie, że przez takie działanie kurkumina może hamować gojenie ran [29].

Bardzo obiecujące działanie kurkuminy zaobserwowano w naczyniach krwionośnych mózgu. Kurkumina jest używana w tradycyjnej medycynie chińskiej w celu redukcji uszkodzeń mózgu spowodowanych niedokrwieniem i zniesienia obrzęku mózgu. W badaniach na szczurach wykazano, że kurkumina redukuje uszkodzenie bariery krew-mózg wywołane przez pozbawienie mózgu glukozy i tlenu, zwiększa ekspresję oksygenazy hemowej w komórkach śródbłonna mikronaczyń mózgowych i ekspresję okludyny i białka zonula okludens-1 [70]. Bardzo cenne wyniki, dotyczące krążenia mózgowego, otrzymano po podawaniu kurkuminy przez miesiąc dorosłym szczurom i myszom. U szczurów otrzymujących kurkuminę wykazano wzrost zależnej od śródbłonna relaksacji naczyń mózgowych, fosforylacji eNOS i kinazy aktywowanej przez AMP, co oznacza wzrost stężenia aktywnych enzymów, a obniżenie poziomu reaktywnych form tlenu. Takich skutków nie stwierdzono u myszy pozbawionych genu białka rozprzęgającego 2 (UCP2^{-/-}) [50]. Mimo wielu badań, działanie kurkuminy na śródbłonek naczyń krwionośnych oraz jej skuteczna biologicznie ilość nie są poznane i wymagają dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Składniki bioaktywne owoców, warzyw, ziaren oraz liści roślin charakteryzują się wielokierunkowym prozdrowotnym działaniem u zwierząt i ludzi. Obserwuje się

wzrost zainteresowania substancjami bioaktywnymi. Reakcja organizmu w kontakcie z tymi związkami jest zróżnicowana w zależności od ich biodostępności, ilości i różnorodności spożycia oraz czasu ich spożywania.

Polifenole obecne w żywności zwiększają wytwarzanie NO, wpływają na zahamowanie agregacji i adhezji płytek krwi, a tym samym biorą udział w utrzymaniu homeostazy układu krążenia. Szeroko rozpowszechnione w przyrodzie katechiny charakteryzują się silnym działaniem antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym, hipotensyjnym oraz przeciwzakrzepowym. Zdolność zmiatania rodników tlenowych jest stwierdzana już niedługo po spożyciu katechin. Resweratrol zmniejsza ryzyko występowania incydentów sercowo-naczyniowych dzięki właściwościom przeciwutleniającym i antyproliferacyjnym. Wbudowanie resweratrolu do frakcji lipidowych nano-cząsteczek zwiększa jego biodostępność i możliwość wykorzystania go w organizmie. Podobne próby nad zwiększaniem biodostępności stosowano także w odniesieniu do kwercetyny i kurkuminy. Obu tym substancjom przypisuje się działanie kardioprotekcyjne i przeciwmiażdżycowe. Oprócz zdolności usuwania wolnych rodników podkreśla się także silne właściwości przeciwnowotworowe kwercetyny. Ostrożność w stosowaniu kwercetyny i kurkuminy proponuje się ze względu na ich możliwe działanie kurczące naczynia.

Spożywanie produktów bogatych w polifenole zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Zatem polifenole wydają się ważnym czynnikiem prozdrowotnym. Ze względu na różnorodność działania, zależną od biodostępności związków aktywnych oraz ilości ich spożycia, niezbędne są dalsze doświadczenia badające ich wpływ na zapobieganie powstawania zmian aterosclerotycznych w śródbłonku naczyń krwionośnych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ahn H.Y., Kim C.H., Ha T.S.: Epigallocatechin-3-gallate regulates NADPH oxidase expression in human umbilical vein endothelial cells. *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 2010; 14: 325-329
- [2] Anand P., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B.: Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol. Pharm.*, 2007; 4: 807-818
- [3] Aubin M.C., Lajoie C., Clément R., Gosselin H., Calderone A., Perreault L.P.: Female rats fed a high-fat diet were associated with vascular dysfunction and cardiac fibrosis in the absence of overt obesity and hyperlipidemia: therapeutic potential of resveratrol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008; 325: 961-968
- [4] Baba S., Osakabe N., Yasuda A., Natsume M., Takizawa T., Nakamura T., Terao J.: Bioavailability of (-)-epicatechin upon intake of chocolate and cocoa in human volunteers. *Free Radic. Res.*, 2000; 33: 635-641
- [5] Bansal S.S., Goel M., Aqil F., Vadhanam M.V., Gupta R.C.: Advanced drug delivery systems of curcumin for cancer chemoprevention. *Cancer Prev. Res.*, 2011; 4: 1158-1171
- [6] Bhatt J.K., Thomas S., Nanjan M.J.: Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Res.*, 2012; 32: 537-541
- [7] Broda G., Rywik S.: Wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności – projekt WOBASZ. Zdefiniowanie problem oraz cele badania. *Kardiol. Pol.*, 2005; 63: 614-685
- [8] Cantos E., Espin J.C., Tomás-Barberán F.A.: Postharvest stilbene-enrichment of red and white table grape varieties using UV-C irradiation pulses. *J. Agric. Food Chem.*, 2002; 50: 6322-6329
- [9] Chhabra N.: Endothelial dysfunction – a predictor of atherosclerosis. *Internet J. Med. Update*, 2009; 4: 33-41
- [10] Dal-Ros S., Zoll J., Lang A.L., Auger C., Keller N., Bronner C., Geny B., Schini-Kerth V.B.: Chronic intake of red wine polyphenols by young rats prevents aging-induced endothelial dysfunction and decline in physical performance: role of NADPH oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011; 404: 743-749
- [11] Das M., Das D.K.: Resveratrol and cardiovascular health. *Mol.*

Aspects Med., 2010; 31: 503-512

[12] Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J.: Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*, 2007; 115: 1285-1295

[13] Egert S., Bosity-Westphal A., Seiberl J., Kürbitz C., Settler U., Plachta-Danielzik S., Wagner A.E., Frank J., Schrezenmeier J., Rimbach G., Wolfram S., Müller M.J.: Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br. J. Nutr.*, 2009; 102: 1065-1074

[14] Estruch R., Sacanella E., Badia E., Antúnez E., Nicolás J.M., Fernández-Solá J., Rotilio D., de Gaetano G., Rubin E., Urbano-Márquez A.: Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis*, 2004; 175: 117-123

[15] Farhangkhoe H., Khan Z.A., Chen S., Chakrabarti S.: Differential effects of curcumin on vasoactive factors in the diabetic rat heart. *Nutr. Metab.*, 2006; 3: 27

[16] Faridi Z., Nijke V.Y., Dutta S., Ali A., Katz D.L.: Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: a randomized controlled crossover trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 88: 58-63

[17] Flammer A.J., Hermann F., Sudano I., Spieker L., Hermann M., Cooper K.A., Serafini M., Lüscher T., Ruschitzka F., Noll G., Corti R.: Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. *Circulation*, 2007; 116: 2376-2382

[18] Fujitaka K., Otani H., Jo F., Jo H., Nomura E., Iwasaki M., Nishikawa M., Iwasaka T., Das D.K.: Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment. *Nutr. Res.*, 2011; 31: 842-847

[19] Gómez-Guzmán M., Jiménez R., Sánchez M., Romero M., O'Valle F., Lopez-Sepulveda R., Quintela A.M., Galindo P., Zarzuelo M.J., Bailón E., Delpón E., Perez-Vizcaino F., Duarte J.: Chronic (-)-epicatechin improves vascular oxidative and inflammatory status but not hypertension in chronic nitric oxide-deficient rats. *Br. J. Nutr.*, 2011; 106: 1337-1348

[20] Gresele P., Cerletti C., Guglielmini G., Pignatelli P., de Gaetano G., Violi F.: Effects of resveratrol and other wine polyphenols on vascular function: an update. *J. Nutr. Biochem.*, 2011; 22: 201-211

[21] Gresele P., Pignatelli P., Guglielmini G., Carnevale R., Mezzasoma A.M., Ghiselli A., Momi S., Violi F.: Resveratrol, at concentrations attainable with moderate wine consumption, stimulates human platelet nitric oxide production. *J. Nutr.*, 2008; 138: 1602-1608

[22] Gupta S.C., Patchva S., Aggarwal B.B.: Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J.*, 2013; 15: 195-218

[23] Guzik T.J., Adamek-Guzik T., Jopek A., Korbut R.: Patomechanizmy dysfunkcji śródbłonna naczyniowego w miażdżycy. *Czynniki Rzyzyka*, 2004; 1-2: 8-22

[24] Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M., Kihara Y.: Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ. J.*, 2009; 73: 411-418

[25] Hooper L., Kay C., Abdelhamid A., Kroon P.A., Cohn J.S., Rimm E.B., Cassidy A.: Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2012; 95: 740-751

[26] Ihm S.H., Lee J.O., Kim S.J., Seung K.B., Schini-Kerth V.B., Chang K., Oak M.H.: Catechin prevents endothelial dysfunction in the prediabetic stage of OLETF rats by reducing vascular NADPH oxidase activity and expression. *Atherosclerosis*, 2009; 206: 47-53

[27] Informacja o sytuacji społeczno-gospodarczej kraju. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2012

[28] Ingawa K., Aruga N., Matsumura Y., Shibata M., Osakabe N.: Alteration of the systemic and microcirculation by a single oral dose of flavan-3-ols. *PLoS One*, 2014; 9: e94853

[29] Jackson S.J., Murphy L.L., Venema R.C., Singletary K.W., Young A.J.: Curcumin binds tubulin, induces mitotic catastrophe, and impedes normal endothelial cell proliferation. *Food Chem. Toxicol.*, 2013; 60: 431-438

[30] Jackson S.J., Venema R.C.: Quercetin inhibits eNOS, microtubule polymerization, and mitotic progression in bovine aortic endothelial cells. *J. Nutr.*, 2006; 136: 1178-1184

[31] Juan M.E., González-Pons E., Planas J.M.: Multidrug resistance proteins restrain the intestinal absorption of trans-resveratrol in rats. *J. Nutr.*, 2010; 140: 489-495

[32] Kang K.T.: Endothelium-derived relaxing factors of small resistance arteries in hypertension. *Toxicol. Res.*, 2014; 30: 141-148

[33] Kim J.A., Formoso G., Li Y., Potenza M.A., Marasciulo F.L., Montagnani M., Quon M.J.: Epigallocatechin gallate, a green tea polyphenol, mediates NO-dependent vasodilation using signaling pathways in vascular endothelium requiring reactive oxygen species and Fyn. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 13736-13745

[34] Kleemann R., Verschuren L., Morrison M., Zadelaar S., van Erk M.J., Wielinga P.Y., Kooistra T.: Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human *in vitro* and *in vivo* models. *Atherosclerosis*, 2011; 218: 44-52

[35] Lee K.H., Park E., Lee H.J., Kim M.O., Cha Y.J., Kim J.M., Lee H., Shin M.J.: Effects of daily quercetin-rich supplementation on cardiometabolic risks in male smokers. *Nutr. Res. Pract.*, 2011; 5: 28-33

[36] Leibowitz A., Faltin Z., Perl A., Eshdat Y., Hagay Y., Peleg E., Grossman E.: Red grape berry-cultured cells reduce blood pressure in rats with metabolic-like syndrome. *Eur. J. Nutr.*, 2014; 53: 973-980

[37] Li H.L., Huang Y., Zhang C.N., Liu G., Wei Y.S., Wang A.B., Liu Y.Q., Hui R.T., Wei C., Williams G.M., Liu D.P., Liang C.C.: Epigallocatechin-3 gallate inhibits cardiac hypertrophy through blocking reactive oxidative species-dependent and -independent signal pathways. *Free Radic. Biol. Med.*, 2006; 40: 1756-1775

[38] Liu Z., Song Y., Zhang X., Liu Z., Zhang W., Mao W., Wang W., Cui W., Zhang X., Jia X., Li N., Han C., Liu C.: Effects of trans-resveratrol on hypertension-induced cardiac hypertrophy using the partially nephrectomized rat model. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2005; 32: 1049-1054

[39] Loke W.M., Hodgson J.M., Proudfoot J.M., McKinley A.J., Puddey I.B., Croft K.D.: Pure dietary flavonoids quercetin and (-)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 88: 1018-1025

[40] Loke W.M., Proudfoot J.M., Hodgson J.M., McKinley A.J., Hime N., Magat M., Stocker R., Croft K.D.: Specific polyphenols attenuate atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice by alleviating inflammation and endothelial dysfunction. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010; 30: 749-757

[41] Lorenz M., Wessler S., Follmann E., Michaelis W., Düsterhöft T., Baumann G., Stangl K., Stangl V.: A constituent of green tea, epigallocatechin-3-gallate, activates endothelial nitric oxide synthase by a phosphatidylinositol-3-OH-kinase-, cAMP-dependent protein kinase-, and Akt-dependent pathway and leads to endothelial-dependent vasorelaxation. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 6190-6195

[42] López-Sepúlveda R., Jiménez R., Romero M., Zarzuelo M.J., Sánchez M., Gómez-Guzmán M., Vargas F., O'Valle F., Zarzuelo A., Pérez-Vizcaino F., Duarte J.: Wine polyphenols improve endothelial function in large vessels of female spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 2008; 51: 1088-1095

[43] Manach C., Scalbert A., Morand C., Rémésy C., Jiménez L.: Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 79: 727-747

[44] Modasiya M.K., Patel V.M.: Studies on solubility of curcumin.

Int. J. Pharm. Life Sci., 2012; 3: 1490-1497

[45] Monahan K.D., Feehan R.P., Kunselman A.R., Preston A.G., Miller D.L., Lott M.E.: Dose-dependent increases in flow-mediated dilation following acute cocoa ingestion in healthy older adults. *J. Appl. Physiol.*, 2011; 111: 1568-1574

[46] Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H.: Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr.*, 2012; 23: 222-231

[47] Oyama J., Maeda T., Kouzuma K., Ochiai R., Tokimitsu I., Higuchi Y., Sugano M., Makino N.: Green tea catechins improve human forearm endothelial dysfunction and have antiatherosclerotic effects in smokers. *Circ. J.*, 2010; 74: 578-588

[48] Oyama J., Maeda T., Sasaki M., Kozuma K., Ochiai R., Tokimitsu I., Taguchi S., Higuchi Y., Makino N.: Green tea catechins improve human forearm vascular function and have potent anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in smokers. *Intern. Med.*, 2010; 49: 2553-2559

[49] Persson I.A., Josefsson M., Persson K., Andersson R.G.: Tea flavanols inhibit angiotensin-converting enzyme activity and increase nitric oxide production in human endothelial cells. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2006; 58: 1139-1144

[50] Pu Y., Zhang H., Wang P., Zhao Y., Li Q., Wei X., Cui Y., Sun J., Shang Q., Liu D., Zhu Z.: Dietary curcumin ameliorates aging-related cerebrovascular dysfunction through the AMPK/uncoupling protein 2 pathway. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2013; 32: 1167-1177

[51] Ramaswami G., Chai H., Yao Q., Lin P.H., Lumsden A.B., Chen C.: Curcumin blocks homocysteine-induced endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J. Vasc. Surg.*, 2004; 40: 1216-1222

[52] Ras R.T., Zock P.L., Draijer R.: Tea consumption enhances endothelial-dependent vasodilation; a meta-analysis. *PLoS One*, 2011; 6: e16974

[53] Ried K., Sullivan T.R., Fakler P., Frank O.R., Stocks N.P.: Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012; 8: CD008893

[54] Rodrigo R., Miranda A., Vergara L.: Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease. *Clin. Chim. Acta*, 2011; 412: 410-424

[55] Rungseesantivanon S., Thenchaisri N., Ruangvejvorachai P., Patumraj S.: Curcumin supplementation could improve diabetes-induced endothelial dysfunction associated with decreased vascular superoxide production and PKC inhibition. *BCM Complement. Altern. Med.*, 2010; 10: 1-9

[56] Sharangi A.: Medicinal and therapeutic potentialities of tea (*Camellia sinensis* L.) – a review. *J. Food Res.*, 2009; 42: 529-535

[57] Shen Y., Ward N.C., Hodgson J.M., Puddey I.B., Wang Y., Zhang D., Maghazal G.J., Stocker R., Croft K.D.: Dietary quercetin attenuates oxidant-induced endothelial dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice fed a high fat diet: a critical role for heme oxygenase-1. *Free Radic. Biol. Med.*, 2013; 65: 908-915

[58] Shrive M.G., Bauer S.R., McDonald A.C., Chowdhury N.H., Coltart C.E., Ding E.L.: Flavonoid-rich cocoa consumption affects multiple cardiovascular risk factors in a meta-analysis of short-term studies. *J. Nutr.*, 2011; 141: 1982-1988

[59] Silan C.: The effects of chronic resveratrol treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 2008; 31: 897-902

[60] Simionescu M.: Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007; 27: 266-274

[61] Steinberg F.M., Bearden M.M., Keen C.L.: Cocoa and chocolate flavonoids: implications for cardiovascular health. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2003; 103: 215-223

[62] Tomé-Carneiro J., González M., Larrosa M., Yáñez-Gascón M.J., García-Almagro F.J., Ruiz-Ros J.A., Tomás-Barberán F.A., García-Conesa M.T., Espín J.C.: One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 2012; 110: 356-363

[63] Tomé – Carneiro J., González M., Larrosa M., Yáñez-Gascón M.J., García-Almagro F.J., Ruiz-Ros R.A., Tomas-Barberan F.A., Garcia-Comesa M.T., Espin J.C.: Resveratrol in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: a dietary and clinical perspective. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2013; 1290: 37-51

[64] Tomé-Carneiro J., Larrosa M., González-Sarrías A., Tomás-Barberán F.A., García-Conesa M.T., Espín J.C.: Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence. *Curr. Pharm. Des.*, 2013; 19: 6064-6093

[65] Trojan P., Janik M., Przybyło M.: Śródbłonek – niedoceniany organ. 1. Budowa i rola w procesach fizjologicznych. *Kosmos*, 2014; 63, 555-568

[66] van den Oever I.A., Raterman H.G., Nurmohamed M.T., Simsek S.: Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm.*, 2010; 2010: 792393

[67] Wallerath T., Deckert G., Ternes T., Anderson H., Li H., Witte K., Förstermann U.: Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 2002; 106: 1652-1658

[68] Wallerath T., Poleo D., Li H., Förstermann U.: Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase: a mechanism that may contribute to its beneficial cardiovascular effects. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 41: 471-478

[69] Wang S., Su R., Nie S., Sun M., Zhang J., Wu D., Moustaid-Moussa N.: Application of nanotechnology in improving bioavailability and bioactivity of diet-derived phytochemicals. *J. Nutr. Biochem.*, 2014; 25: 363-376

[70] Wang Y.F., Gu Y.T., Qin G.H., Zhong L., Meng Y.N.: Curcumin ameliorates the permeability of the blood-brain barrier during hypoxia by upregulating heme oxygenase-1 expression in brain microvascular endothelial cells. *J. Mol. Neurosci.*, 2013; 51: 344-351

[71] WHO, Global status report on noncommunicable diseases 2014; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (04.03.2015)

[72] Wolanin K., Piwocka K.: Kurkumina – od medycyny naturalnej do kliniki. *Kosmos*, 2008; 57: 53-65

[73] Wong R.H., Howe P.R., Buckley J.D., Coates A.M., Kunz I., Berry N.M.: Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2011; 21: 851-856

[74] Yang H.L., Chen S.C., Lin K.Y., Wang M.T., Chen Y.C., Huang H.C., Cho H.J., Wang L., Kumar K.J., Hseu Y.C.: Antioxidant activities of aqueous leaf extracts of *Toona sinensis* on free radical-induced endothelial cell damage. *J. Ethnopharmacol.*, 2011; 137: 669-680

[75] Yin S.T., Tang M.L., Su L., Chen L., Hu P., Wang H.L., Wang M., Ruan D.Y.: Effects of epigallocatechin-3-gallate on lead-induced oxidative damage. *Toxicology*, 2008; 249: 45-54

[76] Zhu B.T.: Catechol-O-methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: importance in pathophysiology and pathogenesis. *Curr. Drug Metab.*, 2002; 3: 321-349

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.